

Joana Catarina Oliveira Ascensão

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Catarina Oliveira Ascensão

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Universidade Fernando Pessoa

Faculdade de Ciências da Saúde

Porto, 2012

Joana Catarina Oliveira Ascensão

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do grau de
Mestre em Medicina Dentária

(Joana Ascensão)

Resumo

Este estudo tem como objectivo avaliar se existe uma associação entre a periodontite e a presença de aterosclerose (incluindo sub-clínica) ao nível da artéria carótida numa população de pacientes que se submeteram ao exame de eco-Doppler cervical e relacionar o grau de aterosclerose com o grau de severidade da periodontite. Este estudo foi realizado na unidade de imagiologia do Hospital privado de Guimarães, onde os pacientes submetidos ao exame de eco-Doppler cervical foram posteriormente avaliados a nível periodontal. Após serem considerados critérios de inclusão e exclusão, 53 pacientes observados foram incluídos no estudo.

A associação entre periodontite e aterosclerose tem recebido especial atenção nos últimos tempos.

Ambas parecem relacionar-se com diversos factores de risco nomeadamente a idade, hipertensão arterial (HTA), níveis elevados de colesterol, hábitos tabágicos, placa bacteriana e hemorragia à sondagem. Com este estudo pretendemos verificar se existe uma associação positiva entre Doença Periodontal e aterosclerose e avaliar a prevalência de periodontite, em pacientes que realizaram o exame de eco-Doppler cervical.

O nosso estudo sugere uma associação positiva entre estas duas patologias sugerindo que o facto de existir Doença Periodontal e esta estar associada a aterosclerose, poderá ser considerado um factor de risco para Acidente Vascular Cerebral (AVC) ou Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM). Verificamos também que factores de risco como a hipertensão arterial (HTA), colesterol, hábitos tabágicos, idade e género exercem uma grande influência no desenvolvimento destas duas patologias.

Abstract

This study aims to assess whether there is an association between the presence of periodontitis and atherosclerosis (including sub-clinical) at the level of the carotid artery in a population of patients who underwent the same test and correlate the degree of atherosclerosis with the level of severity of periodontitis. This field study was conducted in the imaging unit of the Guimarães Private Hospital, where patients that underwent examination of eco-Doppler carotid were subsequently evaluated regarding the periodontal level. After considering the inclusion and exclusion criteria, 53 patients of the observed patients were included in the study.

The association between periodontitis and atherosclerosis has received special attention lately.

Both seem to relate to various risk factors namely age, hypertension (HT), high cholesterol levels, smoking habits, plaque and bleeding on probing. With this study we want to see if there is a positive association between periodontal disease and atherosclerosis and assess the prevalence of periodontitis in patients who underwent the echo-Doppler neck exam.

Our study suggests a positive association between these two conditions indicating that the fact that Periodontal Disease exists and this is associated with atherosclerosis, can be considered a risk factor for cerebrovascular accident (CVA) or Acute Myocardial Infarction (AMI). We also found that risk factors such as hypertension (HTA), cholesterol, smoking habits, age and gender have a significant influence on the development of these two pathologies.

Dedicatórias:

Dedico esta monografia aos meus pais, Fernando Ascensão e Matilde Ascensão e ao meu irmão, João Ascensão que sempre estiveram a meu lado e com todo o apoio tornaram um sonho realidade.

Dedico também este trabalho aos meus avôs que com a sua sabedoria e amor sempre me deram palavras de apoio e tornaram esta caminhada mais fácil.

Agradecimentos:

À Dra. Monica Pinho pela ajuda na escolha do tema, pela oportunidade de me deixar fazer uma continuidade de um estudo já realizado por ela, pela simpatia e paciência demonstrada ao longo destes meses.

À Dra. Raquel Ferreira pelo apoio e disponibilidade dada desde o início para que fosse possível realizar este estudo no Hospital Privado de Guimarães.

A toda a equipa do Hospital Privado de Guimarães que se mostraram sempre dispostos a ajudar e a apoiar este estudo.

Ao Dr. Pina Vaz e ao Dr. Pedro Sousa Dias pela simpatia e ajuda.

A todos os professores que durante estes 5 anos partilharam comigo os seus conhecimentos.

A todos os meus colegas de curso que me acompanharam nesta etapa.

Às minhas amigas de sempre, Mafalda Cotter, Catarina Ferreira Leite, Ana Xavier, Inês Xavier, Elsa Pereira, Rita Castro que mais uma vez estiveram presentes com a sua alegria, boa disposição, força e amizade nesta etapa tão importante.

À Ana Luísa Mayo que se mostrou das melhores amigas e companhias neste último ano.

À Natália Frade, Vanessa Melo, Isabel Andrade, Andreia Mendes, Sonya Alves, Sara Loureiro, Stephanie Pereira, Áurea Ribeiro, Luísa Macedo, Diogo Silva, Diogo Sousa, José Almeida, Manuel Baptista e Miguel Ferreira que me proporcionaram ótimos momentos que irei sempre recordar.

Ao Daniel Guimarães.

Índice de tabelas:

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão.....	3
Tabela 2 – Critérios a avaliar no exame clínico periodontal.....	5
Tabela 3 – Diagnósticos clínicos possíveis.....	6
Tabela 4 - Descrição demográfica e clínica dos pacientes em estudo.....	25
Tabela 5 – Descrição clínica dos pacientes em estudo.....	28
Tabela 6 – Regressão logística para previsão de fatores de risco associados ao espessamento da íntima-média.....	36

Índice de gráficos:

Gráfico 1 – Distribuição de pacientes, em percentagem, por género e por grupo de estudo.....27

Gráfico 2 – Distribuição de pacientes por grupo de estudo, relativamente à média das idades.....27

Gráfico 3 – Comparação por grupos, entre pacientes com 50 anos ou mais e pacientes com menos de 50 anos.....27

Gráfico 4 – Distribuição do número de localizações, em média, por profundidade de sondagem e por grupo de estudo.....31

Gráfico 5 – Distribuição da média do índice de placa da amostra, em percentagem, por grupos.....31

Gráfico 6 – Distribuição da média do índice de hemorragia da amostra, em percentagem, por grupo.....32

Gráfico 7 – Distribuição das frequências de pacientes, em percentagem, segundo a severidade da periodontite e por grupo de estudo.....33

Gráfico 8 – Distribuição da amostra, em percentagem, relativamente às variáveis médicas, por grupos.....34

Gráfico 9 – Distribuição de casos relativos às condições médicas observadas, por grupo de estudo e severidade da periodontite.....35

Gráfico 10 – Distribuição da amostra, por grupos, relativamente à severidade da doença periodontal e às diferentes variáveis médica.....36

Abreviaturas:

AVC – Acidente vascular cerebral

AHA – American Heart Association

AI – Angina Instável

AAP – American Academy of Periodontology

DM – Diabetes Mellitus

DP – Doença Periodontal

DCV – Doenças cardiovasculares

EAM – Enfarte agudo do miocárdio

EIM – Espessura da íntima-média

ESE – Extrato sócio-económico

FCG – Fluido Crevicular Gengival

HDL – High-density Lipoprotein

HTA – Hipertensão arterial

HPS – Índice hemorrágico após sondagem

HSP65 – Head Shock Proteins

IP – Índice de placa

LDL – Low-density Protein

LPS - Lipopolissacarideos

NIC – Nível de inserção clínica

PAAP – Platelet Agregation Associated Proteins

PIC – Perda de inserção clínica

PGE2 – Prostaglandina E2

PS – Profundidade de sondagem

RS – Recessão gengival

TLRs – Toll-Like receptors

WHO – World Health Organization

Índice:

Resumo.....	v
Abstract.....	vi
Índice de tabelas.....	ix
Índice de gráficos.....	x
Abreviaturas.....	x
I INTRODUÇÃO.....	1
II MATERIAIS E METODOS.....	2
II.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA.....	3
II.2 METODO DE RECOLHA DE DADOS.....	4
II.2.1 Exame de eco-Doppler.....	4
II.2.2 Exame clínico periodontal.....	5
III DESENVOLVIMENTO.....	7
III.1 ATHEROSCLEROSE.....	7
III.1.1 Definição.....	7
III.1.2 Epidemiologia.....	7
III.1.3 Factores de risco.....	8
III.1.4 Anatomia vascular.....	9
III.1.5 Patogénese	9
III.2 DOENÇA PERIODONTAL.....	11
III.2.1 Definição.....	12
III.2.2 Epidemiologia.....	12
III.2.3 Anatomia.....	13
III.2.4 Métodos de diagnóstico da doença.....	13
III.2.5 Factores de risco.....	14
III.2.6 Classificação.....	15
III.2.7 Patogénese da doença periodontal.....	16
III.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ATHEROSCLEROSE.....	17
III.3.1 Doença cardiovascular e doença periodontal.....	17
III.3.2 Aterosclerose e doença periodontal.....	18
III.3.3 Mecanismos que explicam a associação.....	19

III.3.3.1	Teoria da ação bacteriana.....	19
III.3.3.2	Teoria sobre o efeito das citocinas e dos mediadores inflamatórios.....	20
III.3.3.3	Teoria da resposta auto-imune.....	21
III.3.4	Eventos cardiovasculares agudos e a doença periodontal.....	22
III.3.4.1	Enfarte agudo do miocárdio (EAM).....	22
III.3.4.2	Acidente vascular cerebral (AVC).....	22
IV	ANALISE ESTATISTICA.....	23
V	DISCUSSÃO.....	38
VI	CONCLUSÃO.....	40
VII	CONCLUSÕES FINAIS.....	41
VIII	BIBLIOGRAFIA.....	47

I INTRODUÇÃO

As doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares são as principais causas de morte na população adulta em Portugal e no Mundo. O seu carácter multidimensional e as suas graves consequências, negativas e diretas para o homem, para a sociedade e para o sistema de saúde, determinam que sejam encaradas como um dos mais importantes problemas de saúde pública, se não o mais importante. (WHO, 2011) Estima-se que 17,3 milhões de pessoas morreram de doenças cardiovasculares em 2008, representando 30% de todas as mortes globais. Destas mortes, 7,3 milhões eram devido a doença cardíaca coronária e 6,2 milhões foram por acidente vascular cerebral (WHO, 2011) e prevê-se que em 2030, quase 23,6 milhões de pessoas terão morrido devido a DCV, principalmente por doença cardíaca e AVC. (WHO, 2011)

A nível nacional, as doenças cardiovasculares (DCV) são responsáveis por cerca de 50% de mortes (registos de 1999), contando-se, também, entre as principais causas de morbilidade, invalidez e anos potenciais de vida perdidos. (WHO, 2008)

Atualmente, a doença cerebrovascular, constitui na maioria dos países industrializados a terceira causa de morte, logo a seguir à doença coronária e ao cancro, sendo a principal causa neurológica de comprometimento da qualidade de vida do Homem. Em Portugal, o número de mortes por Acidente Vascular Cerebral (AVC), ultrapassa o conjunto de mortes atribuídas a todas as neoplasias. (WHO, 2011)

As doenças cardiovasculares (DCV) e cerebrovasculares tem como principal processo patológico a aterosclerose. (Hackam *et al.*, 2003) Desde 1908, quando Sir William Osler propôs que a doença cardiovascular, em si era uma infeção, o papel da infeção na doença cardiovascular tem sido desde essa altura discutido. A infeção é agora reconhecida como um fator de risco para o desenvolvimento da aterosclerose. Os agentes infecciosos podem causar danos diretamente no epitélio e parcialmente ativar a resposta inflamatória, levando a alteração das células endoteliais, que são a chave para o desenvolvimento da disfunção endotelial subjacente e aterosclerose. (Louis *et al.*, 2002)

A aterosclerose apesar de não poder ser considerada a única causa para o desenvolvimento de eventos agudos, a aterosclerose é causa de 50% dos mesmos. (AHA, 2010). Trata-se de um processo multifatorial, lento e progressivo que resulta da interação entre os elementos circulantes da corrente sanguínea e elementos da parede arterial, produzindo uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas. O acúmulo de lipídios, células inflamatórias e elementos fibrosos, que se depositam na parede das artérias, são os responsáveis pela formação de placas ou estrias gordurosas, e que geralmente ocasionam a obstrução das mesmas. (Hackam *et al.*, 2003)

Vários estudos realizados durante as últimas duas décadas indicam que as doenças orais e especialmente a doença periodontal – definida como a inflamação crônica das estruturas anatómicas de suporte dos dentes - podem possivelmente ser um fator de risco para o desenvolvimento de doença cardiovascular. (Meurman *et al.*, 2004, Renvert *et al.*, 2003)

A realização deste estudo tem como objetivo avaliar a prevalência da periodontite, em pacientes que realizaram o eco-Doppler cervical e verificar se existe uma associação positiva entre periodontite e aterosclerose.

II MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo considera uma amostra obtida através de um exame clínico periodontal efetuado em pacientes que realizaram o exame *eco-Doppler* cervical na unidade de imagiologia do Hospital Privado de Guimarães nos meses de Dezembro, Janeiro, Fevereiro e Março, no ano de 2012.

Para a observação e recolha de dados para este estudo, foi necessário uma autorização da direção clínica do Hospital Privado de Guimarães, que se encontra em anexo (anexo 1).

O protocolo correspondente a esse mesmo estudo, o consentimento informado e as fichas clínicas utilizadas para a recolha de dados junto dos pacientes foram também presentes à instituição.

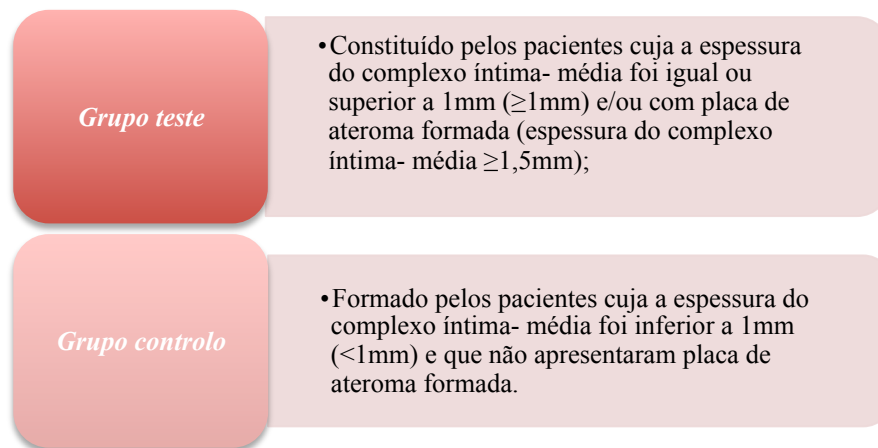
II.1 SELEÇÃO DA AMOSTRA

Para a seleção da amostra foram avaliados pacientes que realizaram o eco-Doppler cervical. Dos pacientes avaliados, apenas 53 foram incluídos no estudo realizado por cumprir com os critérios de inclusão e exclusão previamente definidos:

Critérios de inclusão:	Critérios de exclusão:
Pacientes adultos (≥ 20 Anos);	Pacientes desdentados totais;
Pacientes que não apresentem contra-indicações para a realização do exame oral (periodontal)	Pacientes grávidas;
Pacientes que aceitem o protocolo e assinem o respectivo consentimento informado.	Pacientes com necessidade de profilaxia da endocardite infecciosa (exame periodontal) e que, por diversos motivos, não a efetuaram;
	Pacientes com outras condições que impediam a realização do exame periodontal.

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão.

De acordo com os resultados do exame os pacientes foram divididos em dois grupos:



II.2 MÉTODO DE RECOLHA DE DADOS

II.2.1 Exame de eco-Doppler:

O exame de eco-Doppler cervical resume-se a uma ultrassonografia bilateralmente. Este exame foi efetuado ao nível das artérias carótidas comuns e/ou carótidas internas, de modo a determinar a espessura do complexo íntima-média dos pacientes presentes nos dois grupos. O exame foi realizado segundo as normas de que obedecem às recomendações do consenso internacional recentemente publicado (Touboul, et *al.*, 2007) e sempre realizado pelo mesmo examinador.

O aparelho utilizado para a determinação da espessura do complexo íntima-média e das placas arteroscleróticas das carótidas comuns e/ou interna, foi um ecógrafo com imagem modo-B de alta resolução (Ecógrafo de alta definição da Philips, modelo HDI 5000), utilizando uma sonda linear com frequência de 4-7 ou de 5-12 MHz.

A medição da EIM foi efetuada em plano longitudinal, perpendicular ao feixe de ultrassons, visualizando-se ambas as paredes arteriais. Em todos os casos foi determinada a EIM no centímetro distal da carótida comum. Foi selecionado o valor do ponto de maior espessura. Nos casos em que esta espessura foi inferior a 1mm, foi tida em consideração a bifurcação da carótida comum ou o segmento proximal acessível da carótida interna, onde foi avaliada a existência de valores superiores. Para além destas determinações de EIM, foi registada a presença de placas arteroscleróticas nas carótidas comum e/ou interna.

Foi assinado um consentimento informado (anexo 5) por cada um dos pacientes dos dois grupos, após realizarem o exame de eco-Doppler e após serem devidamente informados sobre os objectivos do estudo e respetivos procedimentos a realizar.

De seguida, de forma a recolher a informação sobre: patologias sistémicas, tipo de medicação (nomeadamente anti-inflamatórios), hábitos tabágicos, gravidez cada paciente preencheu uma ficha com a história médica geral (anexo 3).

II.2.2 Exame Clínico Periodontal

Após o preenchimento do consentimento informado e a ficha com a história médica geral, foi efetuado o exame clínico periodontal onde foram avaliados seis pontos por dente, em ambas as arcadas e em todos os dentes presentes em boca, seguindo as recomendações descritas por G. Armitage. (Armitage, 1999) Todas as variáveis clínicas: índice de placa (IP); índice de hemorragia após sondagem (HPS); profundidade de sondagem (PS) e recessão gengival (RG) foram avaliadas pelo mesmo observador, previamente calibrado.

O exame clínico periodontal foi realizado com uma sonda periodontal manual North-Carolina (H - Friedy®Manufacturing INC., Chicago, USA).

O mesmo observador, previamente calibrado, avaliou:

- **índice de placa (IP);**

- **índice de hemorragia após sondagem (HPS);**

- **profundidade de sondagem (PS);**

- **recessão gengival (RG).**

Tabela 2 – Critérios a avaliar no exame clínico periodontal.

O índice de placa utilizado foi dicotômico sendo a presença ou ausência, de placa bacteriana aderida às superfícies dentárias, determinada passando a sonda periodontal pelas faces vestibular e palatina dos dentes em estudo e assinalada como presente ou ausente. A profundidade de sondagem (medida, com a sonda periodontal manual, desde a margem gengival até à zona de maior resistência) e a recessão gengival (medida, também através da sonda periodontal milimetrada manual desde a junção amelo-cimentária até à margem gengival) foram medidas e permitiram determinar o nível de inserção clínico (NIC). Assim, pacientes com perda de NIC igual ou superior a 1mm foram considerados pacientes com periodontite e os pacientes que não apresentaram perda de inserção foram considerados como pacientes sem periodontite. O diagnóstico de periodontite foi determinado seguindo os critérios de G. Armitage. (Armitage, 1999) Assim, em termos clínicos, existiam nove diagnósticos possíveis:

Periodontite generalizada severa;

Periodontite generalizada moderada;

Periodontite generalizada leve;

Periodontite localizada severa;

Periodontite localizada moderada;

Periodontite localizada leve.

Tabela 3 - Diagnósticos clínicos possíveis.

III.2.7 DESENVOLVIMENTO

III.1 ATEROSCLEROSE

III.1.1 Definição:

A aterosclerose é uma doença das artérias de grande e médio calibre, que ocorre em resposta a uma agressão endotelial, caracterizada por numerosas áreas de espessamentos, endurecimento e perda de elasticidade da parede arterial, devido a um processo degenerativo com formação de placas de ateroma que levam à redução ou obliteração do lúmen dos vasos. (Lusis, 2000)

É uma doença de carácter multifactorial, lenta, progressiva (Gottlieb *et al.*, 2005) e a sua gravidade esta directamente relacionada com factores de risco como a Hipertensão arterial; dislipidémia; diabetes mellitus; tabagismo e sedentarismo. (Chiu *et al.*, 1999) (Hackam *et al.*, 2003)

III.1.2 Epidemiologia:

A principal causa de morte nos países desenvolvidos está relacionada com doenças cardiovasculares e cerebrovasculares. O principal processo patológico subjacente a estas doenças é a aterosclerose. (Hackam *et al.*, 2003). A aterosclerose é uma doença progressiva e é causa de morte na maioria dos países ocidentais podendo afectar 50% ou mais da população mais velha (> 55 anos). (Persson *et al.*, 2002). É uma doença muito comum e de acordo com alguns estudos, foi verificada a prevalência de placas ateroscleróticas superior a 40% nas autopsias de adultos jovens, sugerindo que o processo aterosclerótico ocorre precocemente começando a desenvolver-se cedo, na infância ou adolescência. (Buhlin *et al.*, 2003).

Napoli et al. 1997, postularam que a aterosclerose pode mesmo iniciar-se na fase fetal, intra-uterina, progredir lentamente na adolescência e apresentar manifestações clínicas na idade adulta. Contudo a progressão é lenta e a sintomatologia clinica só se manifesta na idade adulta, sendo raras as hospitalizações antes dos 40 anos. Por este motivo, é então considerada a doença representativa dos processos patológicos

cardiovasculares ligados ao envelhecimento.(Gottlieb *et al*, 2005).

A existência de uma ligação entre infecção e doença arterosclerótica (Enfarte Agudo do Miocárdio (EAM) e Acidente Vascular Cerebral (AVC)) tem sido defendida. (Valtonen, 1991; Ellis, 1997; Carlisle *et al.*, 1999; Coombes *et al.*, 1999; Boer *et al.*, 2000). No entanto, países como a Gronelândia, Islândia e Japão têm baixa prevalência de aterosclerose, principalmente entre os esquimós, sugerindo uma forte relação com o estilo de vida, dieta e composição genética dos indivíduos. (Gottlieb *et al.*, 2005)

Estudos epidemiológicos nos últimos 50 anos têm revelado diversos fatores de risco, que podem ser agrupados em fatores com um componente importante genético, e aqueles que são em grande parte do meio ambiente. (Gottlieb *et al.*, 2005)

III.1.3 Factores de risco:

A doença arterosclerótica, apesar de amplamente estudada não tem ainda a sua etiologia primária estabelecida, sendo por isso admitida como multifactorial. (Terra, 2008)

Existe um elevado número de factores que colocam um indivíduo em maior risco de doença cardiovascular: factores não controláveis/genéticos, como o sexo e a idade; e factores controláveis/ambientais, como elevados níveis de colesterol, hipertensão, tabaco e obesidade. Com exceção do género e do nível de lipoproteínas, cada um dos factores de risco genético envolve múltiplos genes. Outro nível de complexidade envolve as interações entre factores de risco. (Lusis, 2000) Segundo Lusis, 2000 os homens, em particular de idade avançada e indivíduos com uma história familiar de doença vascular prematura, estão também mais sujeitos à doença.

Por tudo isto, é pertinente não esquecer que várias características ou factores foram, epidemiologicamente, associados com o desenvolvimento ou com o favorecimento de aterosclerose. Estes elementos são, por isso, chamados factores de risco cardiovasculares (hiperlipidémia e hipercolesterolemia, hipertensão arterial, tabagismo, diabetes mellitus, sexo masculino e idade). Outras situações, tais como a obesidade, o sedentarismo e a história familiar são também relevantes. (França *et al.*, 2001)

III.1.4 Anatomia Vascular:

Os vasos sanguíneos formam um sistema fechado de tubos que transportam o sangue do coração para os tecidos do corpo e destes para o coração. A doença aterosclerótica afecta de forma preponderante as camadas mais interiores das artérias, determinando o aparecimento de lesões que se caracterizam pelo espessamento da parede dos vasos.

A parede vascular de uma artéria é constituída por 3 camadas distintas, sendo a mais interior a túnica íntima, formada por uma fina camada de células, o endotélio, que se encontra adjacente ao lúmen. As restantes camadas consistem na túnica média, composta de elastina, colagénio e células musculares lisas e a túnica externa ou adventícia, constituída principalmente por tecido conjuntivo.

O sistema carotídeo localiza-se na região do pescoço e é formado pela carótida primitiva, que bifurca em carótida interna e externa. Este sistema arterial de grande elasticidade apresenta um diâmetro interno de 2 – 8mm e o seu comprimento varia entre 100 e 200mm. O segmento interno da carótida fornece sangue às estruturas internas do crânio, irrigando uma grande porção do cérebro, e também os globos oculares, orelhas e nariz. A distribuição de sangue da carótida externa é essencialmente para estruturas exteriores ao crânio.

A utilização da ultrassonografia no diagnóstico e identificação de doenças na carótida encontra-se perfeitamente estabelecida desde 1987 e tem sido um dos principais métodos utilizados para medição direta ou indireta dos indicadores de risco de AVC. (Leahy et al, 1988)

III.1.5 Patogénese:

A aterosclerose é uma doença de carácter multifactorial lenta, progressiva, resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas. (Gottlieb *et al.*, 2005)

Há mais de um século que Von Rokitansky e Virchow comprovaram que o mecanismo base desta patologia é uma reação inflamatória crônica leve que evolui para uma lesão. Este mecanismo foi recentemente revisto por Ross. (Ross *et al.*, 1999; Leinonen *et al.*, 2000) Existem várias maneiras possíveis em que os agentes infecciosos podem induzir ou acelerar a aterosclerose estes incluem:

- invasão direta da parede do vaso, causando uma resposta inflamatória, que por sua vez leva a um aumento local de linfócitos, macrófagos e produção de citocinas e fatores de crescimento tecidual;

- liberação local de endotoxinas (lipopolissacarídeo), que podem aumentar a absorção de ésteres de colesterol por macrófagos para formar células de espuma;

- efeito sistêmico indireto de infecções remotas causando liberação sistêmica de lipopolissacarídeo, causando danos no endotélio, aumento sistêmico de citocinas, com a ativação de marcadores inflamatórios e a estimulação de pró-coagulantes, levando à trombose e isquemia aguda

- indução de alterações nas lipoproteínas por citocinas, que indiretamente predispõe pacientes para aterosclerose. Por exemplo, um aumento secundário em lipoproteínas de baixa densidade (LDL) e uma diminuição na lipoproteínas de alta densidade (HDL) pode ser induzida, resultando em condições pré-ateroscleróticas. (Gottlieb *et al.*, 2005; Chiu, 1999)

Devido a uma lesão no endotélio, é permitida a entrada de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) que migram até à túnica média da artéria, promovendo o recrutamento de monócitos e macrófagos provenientes da corrente sanguínea. (Chiu, 1999) O metabolismo lipídico é regulado extensivamente durante a resposta do hospedeiro à infecção. Lípidos representam parte da defesa do hospedeiro, com a limpeza de partículas infecciosas, como as endotoxinas. Estes acontecimentos são mediados por citocinas, tais como TNF- α , IL-6 e os interferons. Os monócitos e macrófagos realizam a fagocitose das moléculas de LDL, acumulando lípidos no seu interior e transformando-se em células espumosas. Estas são responsáveis, através do

seu poderoso estímulo para as reações celulares e moleculares, pela formação e desenvolvimento das placas ateroscleróticas. Estas placas aumentam de espessura e impedem o fluxo sanguíneo das artérias obstruindo-as. (Lewis A., 1994)

A placa fibrosa que se caracteriza por uma forma avançada das lesões de aterosclerose é uma placa focal elevada, no interior da íntima media (endotélio) com uma área central constituída por tecido necrótico, lípidos e uma cápsula fibrosa, de cor branca na região superficial e branco-amarelada na área profunda. É composta por três elementos: células (músculo liso/macrófagos/ leucócito); matriz extracelular do tecido conjuntivo (colagénio/fibras elásticas/proteoglicanos) e depósito lipídico intra e extracelular. Pode ser dividida em *estável*, onde apresenta uma capa fibrosa espessa, escassas células inflamatórias e núcleo lipídico menos proeminente; ou *instável*, com uma capa fibrosa fina, atividade inflamatória intensa e núcleo lipídico proeminente. (Lewis A., 1994)

Estas lesões são sobretudo encontradas nas ramificações ou nas bifurcações das artérias afectadas e representam uma resposta autolimitada do endotélio às forças hemodinâmicas presentes. (França *et al.*, 2001) Afecta predominantemente as artérias de médio calibre e caracteriza-se pela alteração da motricidade vascular levando a dilatação dos vasos. (Jegerlevičius *et al.*, 2002)

Manifestações agudas, como angina instável (AI) e o enfarte agudo do miocárdio (EAM), são geralmente desencadeadas por desestabilização da placa aterosclerótica, com redução significativa e abrupta da luz do vaso devida à formação local do trombo. Sobretudo, a aterosclerose constitui um dos principais factores para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. (Gottlieb *et al.*, 2005)

A prevenção da aterosclerose, portanto, ao contrário do que muitos pensam, deve começar ainda na infância e adolescência e o conhecimento das lesões ateroscleróticas precursoras, bem como dos mecanismos aterogénicos, é essencial para se entender as lesões ateroscleróticas avançadas e suas complicações. (França *et al.*, 2001)

III.2 DOENÇA PERIODONTAL

III.2.1 Definição:

Doença periodontal é uma infecção bacteriana que leva a inflamação crônica nos tecidos periodontais. É caracterizada pela formação de bolsas periodontais patológicas concomitantemente com a destruição das fibras do ligamento periodontal. (Buhlin *et al.*, 2009; Cairo *et al.*, 2008; Pussinen *et al.*, 2004)

III.2.2 Epidemiologia:

A gengivite e a periodontite constituem as duas principais infecções do periodonto. (Winkelhoff *et al.*, 1996) Dados de pesquisas realizadas nos EUA mostram que a gengivite tem início na infância, é mais prevalente e grave na adolescência e depois tende a estabilizar-se em grupos etários mais velhos. (AAP, 2005) A prevalência de gengivite entre crianças em idade escolar nos Estados Unidos variou de 40% a 60%. Na pesquisa sobre adultos, 47% dos homens e 39% das mulheres entre 18 e 64 anos apresentaram pelo menos um local com sangramento à sondagem. No primeiro levantamento nacional dos EUA sobre os adultos, verificou-se que 85% dos homens e 79% das mulheres acusaram ter algum grau de gengivite. (AAP, 2005) Hoje em dia, no entanto, é bem documentado que apenas cerca de 5% a 15% de qualquer população adulta sofre de periodontite generalizada severa, embora a doença periodontal moderada afecte a maioria dos adultos. (Winkelhoff *et al.*, 1996; AAP, 2005)

Os dados epidemiológicos indicam que a maioria da população adulta tem periodontite crônica em algum grau, mas que a perda de inserção é leve. (Papapanou *et al.*, 1988)

A resposta do hospedeiro é agora vista como um fator chave na expressão clínica da periodontite, com apenas cerca de 20% das doenças periodontais agora atribuídas à variedade bacteriana. (AAP, 2005) Cerca de 50% das doenças periodontais têm sido atribuídas a variação genética, e mais de 20% ao uso de tabaco, embora o papel de tabaco tem sido também estimado como superior. (AAP, 2005)

Se a periodontite é definida como a identificação de pelo menos uma localização com perda de inserção clínica (PIC) de ≥ 2 mm, cerca de 80% de todos os adultos são afetados e cerca de 90% de pessoas com 55 anos, ou mais, também. Quando a definição é de pelo menos uma localização com PIC \geq de 4 mm, a prevalência em

peessoas entre os 55 anos e os 64 é cerca de 50%. Quando é PIC de ≥ 6 mm, a prevalência é inferior a 20%. Em 30% dos adultos estudados, foi observado, pelo menos em três a quatro dentes, periodontite com profundidade de sondagem ≥ 4 mm. (AAP, 2005)

III.2.3 Anatomia:

O periodonto compreende os seguintes tecidos: gengiva, ligamento periodontal, limento radicular e osso alveolar. (Lindhe, 2010)

A principal função do periodonto é inserir o dente no tecido osseo dos maxilares e manter a integridade da superfície da mucosa mastigatória da cavidade oral. O periodonto, também denominado de tecido de suporte dos dentes, forma uma unidade de desenvolvimento, biológica e funcional, que sofre determinadas alterações com a idade e, além disso esta sujeito a alterações morfológicas e funcionais, assim como as alterações relacionadas com modificações do meio oral. (Lindhe, 2010)

III.2.4 Métodos de diagnóstico de doença:

Para chegar a um diagnóstico periodontal, o Médico Dentista deve ter em conta os seguintes factores: (Armitage *et al.*, 2003)

- 1) presença ou ausência de sinais clínicos de inflamação (por exemplo, hemorragia à sondagem),
- 2) profundidade de sondagem
- 3) extensão e padrão de perda de inserção clínica e de osso;
- 4) história médica e dentária do paciente
- 5) presença ou ausência de sinais e sintomas diversos, incluindo dor, ulceração e

quantidade observável de placa e cálculo.

III.2.5 Factores de risco:

Placa bacteriana:

A placa bacteriana é fundamental ao início e desenvolvimento de doença periodontal. Embora haja uma relação causal clara entre pobre higiene oral e gengivite, a relação higiene oral e periodontite é menos simples. A higiene oral por si só tem pouco efeito sobre a microflora subgengival em bolsas profundas.

Tabaco:

O tabaco é claramente um factor de risco para as doenças periodontais. O tabagismo foi identificado pela primeira vez como um fator de risco, a partir de uma análise de dados da Saúde e da Pesquisa Nacional 1971-1975 (Nutrition Examination nos Estados Unidos - NHANES I), que mostrou uma associação entre tabagismo e doenças periodontais, independentes da higiene oral, idade, ou de outros factores.

Tem sido afirmado que 90% das pessoas com periodontite são fumadores, e o tratamento mecânico é mais lento em fumadores. Fumar agrava todas as doenças destrutivas dos tecidos, por iniciação da produção de TNF- α e libertação de outras citocinas. A evidência é clara de que o tabagismo é um importante fator de risco para a periodontite. Além disso, foi também considerado um modificador significativo de múltiplas formas de periodontite (Armitage, 1999)

Factores de risco determinantes:

Idade

A prevalência e a severidade da PIC está invariavelmente relacionada com a idade em estudos transversais. O levantamento nacional constatou que bolsas de 4 a 6 mm

estavam presentes em 13,4% de todos os adultos e foram mais frequentes nos grupos etários mais velhos. (Papapanou *et al.*, 1988)

Sexo

No sexo masculino a doença periodontal é mais evidente do que no sexo feminino. Os homens geralmente apresentam pior higiene oral do que as mulheres. (Desvarieux *et al.*, 2003)

Extrato socioeconômico (ESE)

Uma grande variedade de condições de doença estão associados com estratos socioeconômicos e uma relação de causa/efeito é plausível. As doenças periodontais não são diferentes e historicamente têm sido relacionados com menor ESE. (Buhlin *et al.*, 2009)

Genética

O relatório original de 1997, utilizando dados de pacientes em consultórios particulares, descobriu que um genótipo específico de um aglomerado do gene IL-1 associado com periodontite severa. No entanto são necessários mais estudos para comprovar esta associação

III.2.6 Classificação:

Doenças periodontais induzidas por placa têm sido tradicionalmente divididas em duas categorias gerais com base na perda de inserção: gengivite e periodontite. (Armitage *et al.*, 2003)

Gengivite:

Gengivite Crônica e marginal é caracterizada clinicamente por vermelhidão gengival,

edema, hemorragia, alterações no contorno, perda de adaptação de tecido para os dentes e aumento do fluxo de fluido crevicular gengival (FCG). (AAP, 2005)

Periodontite:

Periodontite é clinicamente diferenciada da gengivite pela perda da inserção de tecido conjuntivo. Ocorre perda do ligamento periodontal e ruptura da sua fixação ao cimento, bem como a reabsorção de osso alveolar. Juntamente com a perda de fixação, existe a migração da inserção epitelial ao longo da superfície da raiz e reabsorção do osso. (AAP, 2005)

III.2.7 Patogénese da Doença Periodontal:

A doença periodontal é uma doença destrutiva que tem o seu início numa gengivite evidente. Afecta mais ou menos todos os indivíduos, após os 40 anos de idade e é uma desordem de progressão lenta. (Papapanou *et al.*, 1988) No entanto, também há dados que indicam que alguns pacientes podem experimentar curtos períodos de progressão rápida. (Armitage, 1999).

Considerada durante anos como principal resultado de uma infeção, a periodontite é agora vista como resultante de uma complexa interação entre a infeção bacteriana e a resposta do hospedeiro, frequentemente modificada por fatores comportamentais (AAP, 2005; Armitage, *et al.*, 2003) A flora bacteriana associada com a periodontite compreende um crescimento complexo de espécies com potencial periodontopatógeno elevado, principalmente Bactérias Gram-negativas, anaeróbias (Oringer *et al.*, 2002) em especial *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythia* (Oringer *et al.*, 2002; Page *et al.*, 1998)

Uma doença infecciosa requer a presença do agente etiológico. A presença de um agente patogénico não significa necessariamente que um indivíduo possua a doença, pois patógenos periodontais podem ser detectados em amostras de placa bacteriana de pacientes periodontalmente saudáveis ou locais saudáveis em pacientes periodontalmente doentes. (Oringer *et al.*, 2002)

O reconhecimento de que a progressão da doença periodontal é incomum sugere que a maioria das espécies residentes são compatíveis com o hospedeiro e, em alguns casos, podem beneficiar ativamente o hospedeiro. (Oringer *et al.*, 2002)

Os microrganismos são capazes de produzir uma variedade de substâncias que causam danos ao hospedeiro, direta ou indiretamente. O efeito prejudicial mais importante pode ser a própria resposta imunológica aos antígenos apresentados pelos microrganismos. (Lindhe, 2010) Assim, e com o aumento das pesquisas nesta área, diversos factores ambientais e do hospedeiro têm sido sugeridos, como importantes no início e na progressão da doença periodontal. Tais factores incluem defeitos nos níveis ou função dos leucócitos polimorfonucleares, uma disfunção na resposta imunológica, tabaco, dieta e muitas doenças sistêmicas. (Lindhe, 2010)

Na resposta inicial do hospedeiro às infecções bacterianas está incluída a ativação e recrutamento de neutrófilos e macrófagos. Estas células, posteriormente, libertam mediadores, que em excesso podem dar início a inflamação. A perpetuação da resposta do hospedeiro, devido a uma agressão bacteriana persistente perturba mecanismos hemostáticos e resulta em libertação de mediadores, incluindo citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6, factor de necrose tumoral alfa [TNF- α]), metaloproteinases de matriz, e prostaglandina E2 [PGE2] que pode promover a destruição da matriz extracelular na gengiva e estimular reabsorção óssea. (Oringer *et al.*, 2002)

III.3 ASSOCIAÇÃO ENTRE DOENÇA PERIODONTAL E ATEROSCLEROSE

III.3.1 Doença cardiovascular e doença periodontal:

A associação entre a Doença periodontal (DP) e a Doença cardiovascular (DCV) tem recebido considerável atenção ao longo dos últimos anos. (Friedewald *et al.*, 2009) Vários estudos epidemiológicos foram realizados com o intuito de demonstrar esta associação. Contudo o primeiro estudo realizado neste sentido teve como autores Mattila *et al.*, em 1989, que demonstraram que pacientes com Doença periodontal têm um risco significativamente aumentado (24-35%) (Humphrey *et al.*, 2008) de desenvolver DCV.

Após 4 anos, Paunio et al (1993), na tentativa de provar esta possível associação realizou um estudo transversal onde demonstrou também uma relação entre falta de dentes e doença coronária.

Anos mais tarde, Beck et al (1996), realizou um estudo de 1147 homens onde verificou uma associação entre a perda óssea alveolar e incidência de doença coronária, incluindo angina de peito após mais de 25 anos de seguimento.

Podemos verificar que alguns estudos e meta-análise ligam estas duas doenças, concluindo que a Doença periodontal é um fator de risco ou marcador independente dos tradicionais fatores de risco para a DCV, outras meta-análises também realizadas encontram prevalência e incidência significativamente aumentada de DCV em pacientes com periodontite. (Friedewald *et al.*, 2009) Há no entanto, uma necessidade de mais estudos nesta área para melhor definir a relação entre as duas doenças.

III.3.2 Aterosclerose e Doença Periodontal:

Tanto a Doença Cardiovascular (DCV) como Doença Periodontal (DP) possuem em comum uma etiologia multifactorial. (Meurman *et al.*, 2003) A inflamação é cada vez mais reconhecida como um importante componente da aterosclerose e a infecção crónica é agora referida como uma das possíveis causas que podem levar à aterogênese e instabilidade da placa. (Blum *et al.*, 2007)

Ross et al.,(1999) verificaram que num crescente corpo de literatura a infecção local e / ou sistêmica pode contribuir para o desenvolvimento de aterosclerose em associação com o desequilíbrio lipídico, o stress hemodinâmico e reações imunológicas na parede vascular.

Diversos autores associam a doença periodontal com a gravidade e progressão da aterosclerose (Destefano *et al.*, 1993; Mattila *et al.*, 1993; Beck *et al.*, 1996; Desvarieux *et al.*, 2003; Engebretson *et al.*, 2005; D'Aiuto *et al.*, 2007), devido à presença de uma carga microbiana (Chiu, 1999; Haraszthy *et al.*, 2000; Cairo *et al.*, 2004) e a produção de mediadores inflamatórios (D'Aiuto *et al.*, 2004; Cairo *et al.*,

2008) Esta associação é apoiada por vários estudos experimentais demonstrando a capacidade dos agentes periodontal patogénicos para induzir a agregação de plaqueta (Herzberg *et al.*, 1998), formação de células de espuma (Qi *et al.*, 2003) e o desenvolvimento de ateroma (Lalla *et al.*, 2003). Está também demonstrado por outros estudos a eficácia da terapia periodontal na redução da resposta de marcadores de fase aguda (D'Aiuto *et al.*, de 2004, 2007) e na melhoria da função endotelial.

III.3.3 Mecanismos que explicam a associação:

Foram propostas teorias para explicar a associação entre doença periodontal e aterosclerose:

III.3.3.1 Teoria da ação bacteriana

Ação direta das bactérias e das sua toxinas sobre o endotélio e macrófagos:

Deshpande *et al.*, em 1998 defendeu que *Porphyromonas gingivalis* (que é considerado como um dos patógenos periodontais mais importantes) podem invadir células endoteliais aórticas e do coração. (Deshpande *et al.*, em 1998; R. Anjana *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2004)

Anos depois Haraszthy *et al.*, usando polymerase chain reaction (PCR), demonstrou a presença de material genético bacteriano presente nas bolsas periodontal em 44% das placas de ateroma.

O material genético bacteriano mais encontrado correspondia 30% a *Tannerella forsythia* e 26% correspondia a *Porphyromonas gingivalis*.

Kuramitsu *et al.*, (2001) demonstraram que a *Porphyromonas gingivalis* é capaz de aumentar a atividade da oxidase NADH que é responsável pela oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL).

Srisatjabek *et al.*, (1999) quando estudou interações entre fimbrias de *Porphyromonas gingivalis* com células endoteliais humanas *in vitro*, verificou a capacidade de estas bactérias para induzir a expressão á superfície de ICAM-1. ICAM-1 são um tipo de molécula de adesão intracelular que facilitam a migração dos macrófagos para o interior do endotélio, onde são subsequentemente transformados em células de espuma característicos do processo arterosclerótico.

Ação das bactérias sobre as plaquetas:

Duas bactéria presentes na cavidade oral, *Porphyromonas gingivalis* e *Streptococcus sanguis* expressam fatores de virulência e agregação plaquetária. (Anjana *et al.*, 2010)

Konopka (2003), referiu que a iniciação da agregação plaquetária através de platelet aggregation associated proteins (PAAP) expressas nas superfícies das *Streptococcus sanguis* é um mecanismo que promove o desenvolvimento da aterosclerose.

Este mecanismo foi verificado primeiro por Haraszthy, *et al.*, que encontrou substâncias similares que podem ser produzidas por *Porphyromonas gingivalis*. (Niedzielska *et al.*, 2008)

III.3.3.2 Teoria sobre o efeitos das citocinas e dos mediadores inflamatórios:

A inflamação crónica na cavidade oral causada por bactérias periodontopatogénicas, aumenta a estimulação de mediadores celulares e humorais de inflamação ligados a aterogénese. (Padilla *et al.*, 2007) Em resposta à infeção e inflamação, certas pessoas podem apresentar uma maior expressão de mediadores locais e sistêmicos, podendo assim estar em maior risco para a aterosclerose (Beck *et al.*, 2001)

De acordo com a teoria das citocinas, mediadores inflamatórios libertados por células do sistema imunitário têm um papel chave no dano do endotélio. Endotoxinas bacterianas como a LPS ligam-se a receptores CD14 dos monócitos, macrófagos e células do endotélio. Contudo eles não têm a capacidade de transmitir o sinal através da membrana da célula.

Kinane et al., 2002, Xu et al., 2001 e Hajishentnigahis et al., 2002 encontraram um papel importante pertencente aos Toll-Like receptors (TLRs) presentes na superfície de células do sistema imunitário (monócitos, macrófagos, granulócitos). Estes receptores reconhecem endotoxinas bacterianas, iniciam o sinal intracelular e medeiam a transcrição do factor responsável por produzir citocinas pro-inflamatórias e de pro-agregação como PGE-2; IL-12 e TNF- α . Estas ativam o ácido araquidónico levando á síntese de agentes protrombóticos, como leucotrienos, prostaglandina e tromboxano A2. Estes componentes estimulam a quimiotaxia e adesão de monócitos e macrófagos a células do endotélio que levam a uma acumulação de lípidos intracelular e formação de células de espuma.

O plasma de pacientes que sofreram uma infeção crónica apresenta elevados níveis de fibrinogénio e PCR.

De acordo com D' Aiuto et al., TNF- α ativa a secreção de IL-6 que estimula o fígado a produzir PCR e síntese de factores de coagulação que pode induzir microtrombose e por consequência patologia cardiovascular. (Niedzielska *et al.*, 2008)

III.3.3.3 Teoria da Resposta auto-imune:

Pussinen et al., (2005) relataram que anticorpos elevados para determinados patógenos periodontais foram associados com um aumento da prevalência de doença cardiovascular, aterosclerose aumentada na artéria carótida e maior risco de desenvolver eventos coronários durante 10 anos de seguimento.

Esta teoria enfatiza a importância de head shock proteins (HSP65) expressa em patógenos orais como *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella intermedia* e *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*. Schett et al.,(1997) encontrou anticorpos anti-HSP-65/60 na saliva de um individuo com periodontite crónica o que não verificou em indivíduos com periodonto saudável. (Anjana *et al.*, 2010; Choi *et al.*, 2004)

III.3.4 Eventos cardiovasculares agudos e a doença periodontal

Os síndromes coronários agudos (angina instável, enfarte do miocárdio, , morte súbita) devem-se frequentemente à ruptura ou erosão de placas de ateroma nas artérias coronárias, com exposição de substâncias trombogênicas da placa no sangue e rápido desenvolvimento de um trombo oclusivo. (Blum *et al.*, 2007)

III.3.4.1 Enfarte agudo do miocárdio (EAM)

Mattila *et al.*, em 1989 compararam pacientes com doença periodontal e que tinham sofrido um enfarte do miocárdio com paciente com doença periodontal mas saudáveis. Concluíram então, que após o ajuste para idade, estado socioeconômico, hábitos tabágicos, lípidos, diabetes e saúde oral, o grau de doença periodontal era pior em indivíduos que tinham sofrido um enfarte do miocárdio. Contudo um estudo já tinha sido realizado por Simonka *et al.*, em 1980 onde demonstrou que os pacientes com enfarte do miocárdio tiveram uma maior prevalência de doença periodontal.

Mattila *et al.*, em 1989 encontraram níveis mais elevados combinados de cárie, periodontite, lesões periapicais e pericoronarite (todos os que servem como marcadores de infecções orais) com mais frequência em pacientes com enfarte do miocárdio recente do que em pacientes controle saudáveis da mesma população.

III.3.4.2 Acidente vascular cerebral (AVC)

Associação de doença periodontal e Acidente Vascular Cerebral (AVC), é de todas a menos estudada. (Pussinen *et al.*, 2004) Contudo, Acidente vascular cerebral (AVC) é a segunda causa de morte mais importante, depois das DCV, em relação às manifestações clínicas da aterosclerose.

A doença periodontal tem sido referida como um fator de risco para AVC, bem como para doença arterosclerótica.(Humphrey *et al.*, 2008)

A forma agressiva de periodontite desencadeada por *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, geralmente ocorrida em idade jovem (<35 anos) e para *Porphyromonas gingivalis*, desenvolvendo-se muitas vezes em idade adulta, mostram

uma associação com a incidência de AVC. (Pussinen *et al.*, 2004)

Em 1989 Syrjänen *et al.*, mostraram uma possível interação entre doenças da cavidade oral e AVC observando que os sinais de infecções dentárias foram mais prevalentes em homens com acidente vascular cerebral isquêmico.

Beck *et al.*, realizam um estudo em 1996 onde provaram existir uma associação significativa entre Doença periodontal e AVC. Nesse mesmo ano, em um estudo prospectivo relacionaram a perda óssea periodontal com o risco aumentado de AVC. (Joshi *et al.*, 2003)

Morrison *et al.*, em 1999, observaram através de um estudo, que os participantes com doença periodontal tinham um risco maior de desenvolver doença coronária e AVC verificado mesmo após o controle para hábitos tabágicos.

Um ano depois Wu *et al.*, (2000), demonstraram um aumento de 17% no risco de AVC entre aqueles com doença periodontal severa, em comparação com indivíduos periodontalmente saudáveis.

Três anos depois, Joshi *et al.*, (2003), mostraram a relação entre o número de dentes e o risco de desenvolver AVC, relatando um risco de 80 % para pessoas com zero a 24 dentes em comparação com aqueles que tinham 25 ou mais dentes entre os não fumadores.

Desvarieux *et al.*, (2003) relataram resultados similares entre perda de dentes e aterosclerose carotídea, sem modificações para hábitos tabágicos.

Alguns estudos, no entanto, não têm encontrado uma relação entre periodontite e doença cerebrovascular. (Friedewald *et al.*, 2009)

IV ANÁLISE ESTATÍSTICA

A análise estatística dos dados foi efetuada utilizando o programa IBM SPSS Statistics 20 (Statistic Package for the Social Sciences) para Windows.

Considerou-se um nível de significância de 5% ($\alpha = 0,05$).

Para uma melhor e mais rápida visualização da informação apresentam-se gráficos e tabelas, contendo estas últimas os resultados estatísticos mais relevantes (frequências, contagens e percentagens) no caso de variáveis qualitativas. No caso da variável em análise ser quantitativa apresentam-se ainda médias, medianas, mínimos, máximos, desvios-padrão e percentis 25 e 75 da distribuição.

O teste de Kruskal-Wallis foi utilizado para a comparação de medidas de tendência central (mediana) em mais de dois grupos, nas situações em que não se verificou a normalidade da distribuição e a homogeneidade de variâncias (avaliado pelo Teste de Kolmogorov-Smirnov ($n > 50$) ou pelo Teste de Shapiro-Wilk ($n \leq 50$)), situações em que a nova não era aplicável.

As variáveis categóricas foram analisadas utilizando o teste de qui-quadrado de independência e o teste de Fisher para testar a associação/independência entre grupos nas variáveis em estudo.

Em análise multivariada, para determinação de fatores de risco independentes associados à doença periodontal e fatores de risco associados ao espessamento da íntima-média, realizou-se a regressão logística, utilizando-se o método *backward Wald* (considerando $p\text{-value} = 0,05$ para entrada de fatores (variáveis) e $p\text{-value} = 0,1$ para a sua saída).

A amostra em estudo é constituída por 53 indivíduos, 25 do género masculino e 28 do género feminino, cuja idade média ronda os 64 anos, variando entre os 22 e os 86 anos.

A amostra foi dividida em dois grupos distintos, sendo que 30% dos indivíduos apresentava um espessamento da IM < 1mm e ausência de formação de placa ateroma

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

(grupo controlo) e 70% um espessamento da IM ≥ 1 mm e/ou com placa de ateroma formada (grupo teste).

Tabela 4 – Descrição demográfica e clínica dos pacientes em estudo. Para as variáveis contínuas são apresentadas as estatísticas mais relevantes (média, desvio-padrão (\pm dp), mediana, percentis 25 e 75, mínimo e máximo) e para as variáveis categóricas é apresentada a frequência absoluta e respetiva percentagem.

		Grupo Controlo	Grupo Teste		<i>p-value</i>
		Espessamento	Espessamento	Placa	
		< 1 mm	≥ 1 mm		
		(n = 16)	(n = 23)	(n = 14)	
Género	Masculino	2 (12,5%)	14 (60,9%)	9 (64,3%)	0,004*
	Feminino	14 (87,5%)	9 (39,1%)	5 (35,7%)	
Idade (anos)	Média	49,6	69,6	70,1	<0.001 ⁺
	(\pm dp)	(\pm 14,8)	(\pm 10,9)	(\pm 4,8)	
	Me	48,5	70	70,5	
	(P₂₅ - P₇₅)	(40,8 - 59)	(62 - 79)	(66,3 - 74)	
	Min - Máx	22 - 72	50 - 86	62 - 77	

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Idade	< 50 anos	9 (56,2%)	0 (0%)	0 (0%)	<0.001*
	≥ 50 anos	7 (43,8%)	23 (100%)	14 (100%)	

* - teste de Qui-Quadrado de independência; † - teste de Kruskal-Wallis

Na distribuição por grupos verificou-se que a percentagem de indivíduos do género feminino (87,5%) é superior à percentagem representada pelo género masculino (12,5%), no grupo controlo. Por outro lado, dentro do grupo teste verifica-se uma maior percentagem de indivíduos do sexo masculino. As referidas diferenças são estatisticamente significativas ($p\text{-value}<0,05$) em ambos os grupos do estudo (Tabela 1, Gráfico 1), permitindo afirmar que a associação observada entre variáveis mostra que os homens estão mais associados ao grupo teste e as mulheres ao grupo controlo.

A média de idades dos pacientes do grupo teste e do grupo controlo é significativamente diferente ($p\text{-value}<0,001$), não sendo significativamente diferente para os pacientes com espessamento da IM \geq 1mm e com placa de ateroma formada, apresentando-se os pacientes com mais de 50 anos associados de forma estatisticamente significativa ao grupo teste ($p<0,001$) (Tabela 1).

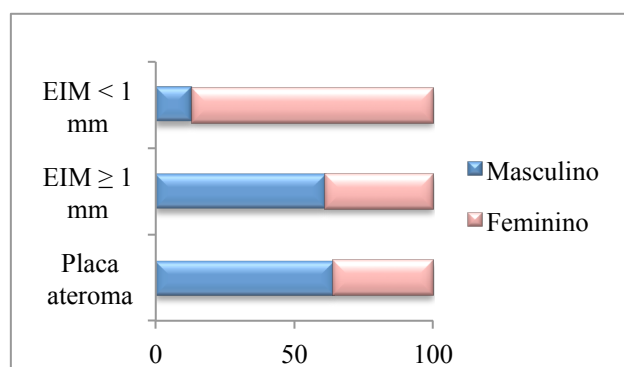


Gráfico 1 – Distribuição de pacientes, em percentagem, por género e por grupo de estudo

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

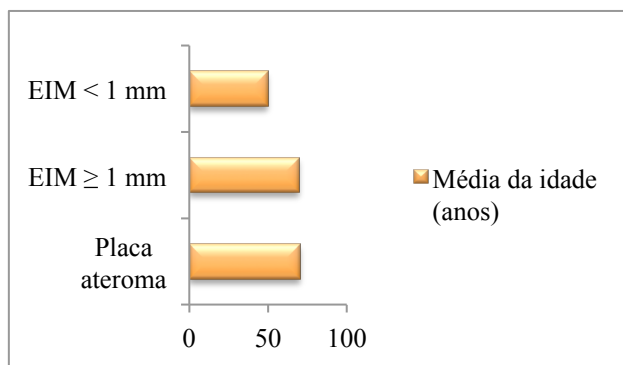


Gráfico 2 – Distribuição de pacientes por grupo de estudo, relativamente à média das idades

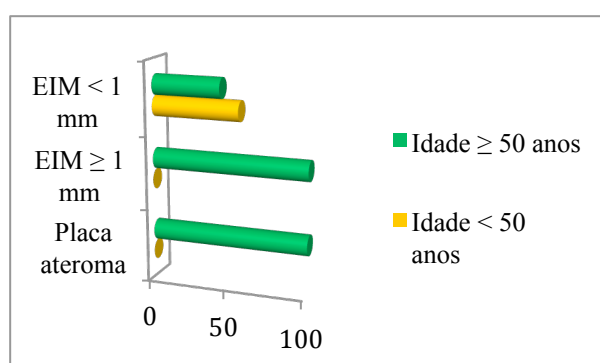


Gráfico 3 – Comparação por grupos, entre pacientes com 50 anos ou mais e pacientes com menos de 50 anos

Tabela 5 – Descrição clínica dos pacientes em estudo. Para as variáveis contínuas são apresentadas os resultados estatísticos mais relevantes (média, desvio-padrão (\pm dp), mediana, percentis 25 e 75, mínimo e máximo) e para as variáveis categóricas é apresentada a frequência absoluta e respetiva percentagem

Grupo Controlo	Grupo Teste		<i>p-value</i>
Espessamento	Espessamento	Placa	
<1 mm	≥1 mm		
(n = 16)	(n = 23)	(n = 14)	

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

N.º de localizações PS < 4 mm	Média	125,9	107,5	95,7	0,074 ⁺
	(± dp)	(± 37,5)	(± 30,1)	(± 38,8)	
	Me	132	102	101,5	
	(P ₂₅ - P ₇₅)	(116,2 - 156)	(94,5 - 136)	(58,5 - 130)	
	Min - Máx	36 - 162	55 - 143	41 - 143	
N.º de localizações PS ≥ 4 mm	Média	1,7	5,4	8,7	0,108 ⁺
	(± dp)	(± 2,5)	(± 5,1)	(± 15,8)	
	Me	0,5	5	1,5	
	(P ₂₅ - P ₇₅)	(0 - 2,5)	(1 - 7,5)	(0,25 - 6,5)	
	Min - Máx	0 - 8	0 - 15	0 - 48	
Índice de placa (%)	Média	41,5	57,6	35,2	0,204 ⁺
	(± dp)	(± 41)	(± 42)	(± 43)	
	Me	24,5	40	15,5	
	(P ₂₅ - P ₇₅)	(14 - 100)	(25 - 100)	(1,3 - 74,5)	
	Min - Máx	0 - 100	0 - 100	0 - 100	
Índice de	Média	10,8	20,6	14,4	0,105 ⁺

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

hemorragia	(\pm dp)	(\pm 11)	(\pm 16)	(\pm 30)	
	Me	10,5	22	4,5	
	(P₂₅ - P₇₅)	(3 - 13,3)	(8,5 - 30)	(0,8 - 9,8)	
	Min - Máx	0 - 46	0 - 50	0 - 100	
Doença Periodontal^a	Leve	5 (33%)	2 (18%)	1 (10%)	0,486*
	Moderada	7 (47%)	4 (36%)	4 (40%)	
	Severa	3 (20%)	5 (46%)	5 (50%)	
Hipertensão Arterial	Não	16 (100%)	14 (60,9%)	13 (92,9%)	0,004*
	Sim	0 (0%)	9 (39,1%)	1 (7,1%)	
Colesterol	Não	14 (87,5%)	19 (82,6%)	11 (78,6%)	0,808*

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

	Sim	2 (12,5%)	4 (17,4%)	3 (21,4%)	
Fumador	Não	9 (56,2%)	22 (95,6%)	12 (85,7%)	0,007*
	Sim	7 (43,8%)	1 (4,4%)	2 (14,3%)	

* - teste de Qui-Quadrado de independência; ⁺ - teste de Kruskal-Wallis; ⁺⁺ - teste de Fisher-Freeman-Halton; ^a - Nesta variável, não há informação disponível para todos os pacientes, de forma que as frequências apresentadas têm apenas por base os pacientes sujeitos a esta observação

A média do número de localizações com profundidade de sondagem (PS) < 4 mm tende a diminuir desde o grupo de controlo até ao grupo de teste – pacientes com placa de ateroma formada (Tabela 2, Gráfico 4). No que diz respeito ao número de localizações com PS ≥ 4 mm, a média aumenta significativamente do grupo de controlo para o grupo de teste. No entanto, nestas duas variáveis, as diferenças entre os grupos não são estatisticamente significativas, uma vez que o *p-value* > 0,05, em ambos os casos.

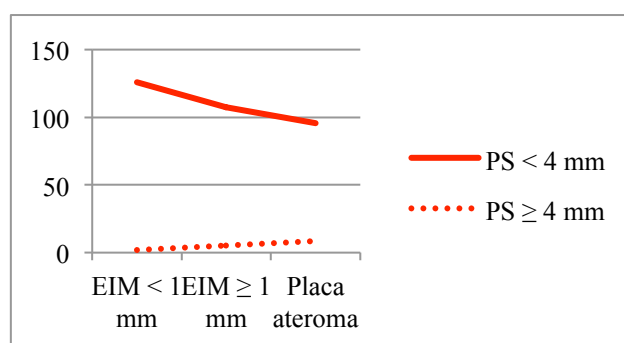


Gráfico 4 – Distribuição do número de localizações, em média, por profundidade de sondagem e por grupo de estudo

Relativamente aos parâmetros periodontais, o índice de placa médio observado foi de 41,5% no grupo controlo, 57,6% e 35,2% no grupo teste, correspondente aos pacientes com $EIM \geq 1$ mm e aos pacientes com placa de ateroma formada, respetivamente. No entanto, não se verificam diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, controlo e teste, nem dentro do grupo teste entre pacientes com e sem placa de ateroma formada (Tabela 2, Gráfico 5).

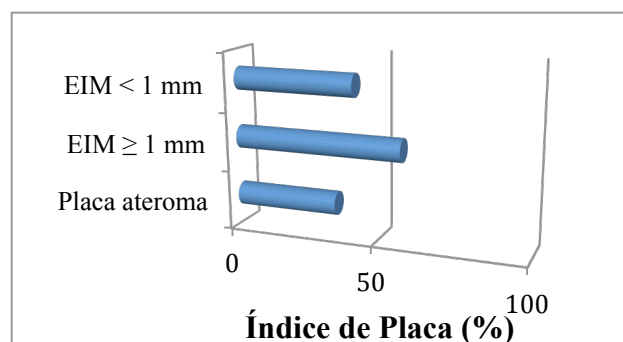


Gráfico 5 – Distribuição da média do índice de placa da amostra, em percentagem, por grupos.

O índice de hemorragia também não apresentou diferenças estatisticamente significativas por grupo ($p\text{-value} > 0,05$), variando dentro do grupo teste entre 14,4% no grupo de pacientes com placa de ateroma formada e 20,6% nos pacientes com $EIM \geq 1$ mm (Gráfico 6). A média para o grupo controlo foi de 10,8% (Tabela 2).

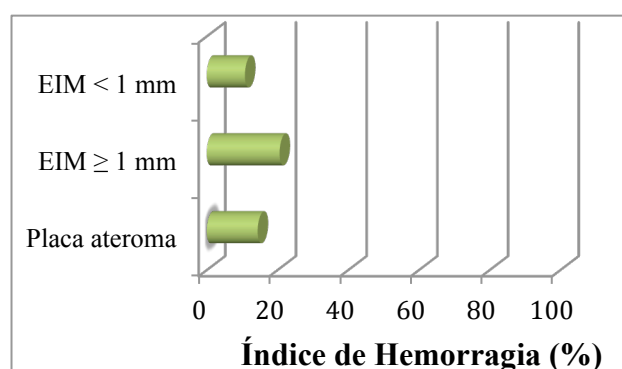


Gráfico 6 – Distribuição da média do índice de hemorragia da amostra, em percentagem, por grupo

Na amostra em estudo, a maioria dos indivíduos apresentou periodontite moderada (42%), seguindo-se depois os casos de periodontite severa (36%) e periodontite leve (22%).

Através do teste de Qui-Quadrado, não se verificou associação entre a severidade da periodontite e o grupo de estudo. Como na tabela de contingência, havia células em que a frequência era inferior a 5, então o teste de Qui-Quadrado não é o mais indicado. Assim, aplicou-se o teste de Fisher-Freeman-Halton, uma generalização do teste de Fisher para tabelas de contingência superiores a 2x2, e obtivemos um *p-value* de 0,486, o que confirma o resultado do teste de Qui-Quadrado de não associação entre os grupos de estudo e o grau de severidade de periodontite.

Relativamente a esta variável, observámos que, para os pacientes com EIM < 1 mm, 33% apresentam periodontite leve, 47% periodontite moderada e 20% periodontite severa. O grupo com EIM ≥ 1 mm apresentou 47% dos pacientes com periodontite leve, 36% com periodontite moderada e 40% com periodontite severa. Os pacientes com placa de ateroma formada apresentaram a maior percentagem de incidência de periodontite severa (50%) (Gráfico 7). Pela análise deste gráfico, apesar de estatisticamente não se provar associação entre as variáveis, é notório um aumento significativo de periodontite severa entre o grupo controlo e os grupos teste e uma tendência inversa na periodontite leve.

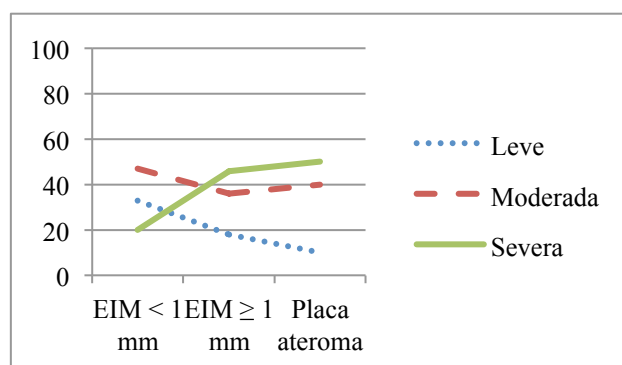


Gráfico 7 – Distribuição das frequências de pacientes, em percentagem, segundo a severidade da periodontite e por grupo de estudo

No que se refere às outras variáveis, verificou-se que apenas 19% apresentavam hipertensão arterial (HTA) e 17% colesterol (COL). A percentagem de pacientes fumadores foi de apenas 19%. Verificou-se que o hábito de fumar não é independente do grupo de estudo ($p\text{-value}<0,05$) (Tabela 2), em que no grupo controlo se encontram cerca de 17% de não fumadores e no grupo teste cerca de 83%, sendo que o hábito de fumar é mais predominante nos pacientes com $\text{EIM} \geq 1 \text{ mm}$.

A relação entre estas variáveis e a EIM está descrita no gráfico 8, sendo possível observar que:

- o maior número de pacientes com hipertensão arterial pertence ao grupo com $\text{EIM} \geq 1 \text{ mm}$ e sem placa de ateroma formada, sendo que não há observação de pacientes com $\text{EIM} < 1 \text{ mm}$ que registem hipertensão arterial;

- o número de pacientes com colesterol aumenta de acordo com o grupo, sendo que há menor número de pacientes com colesterol no grupo com $\text{EIM} < 1 \text{ mm}$, seguindo-se os pacientes com $\text{EIM} \geq 1 \text{ mm}$, registando-se um maior número de pacientes com colesterol no grupo de pacientes com placa de ateroma formada;

- de entre os pacientes fumadores, os pacientes com $\text{EIM} < 1 \text{ mm}$ representam a maior percentagem e os pacientes com $\text{EIM} \geq 1 \text{ mm}$ a menor.

Verificou-se também que a presença de hipertensão arterial e de colesterol não são independentes do grupo de estudo, pois ambas as variáveis apresentam um $p\text{-value}<0,05$ (Tabela 2).

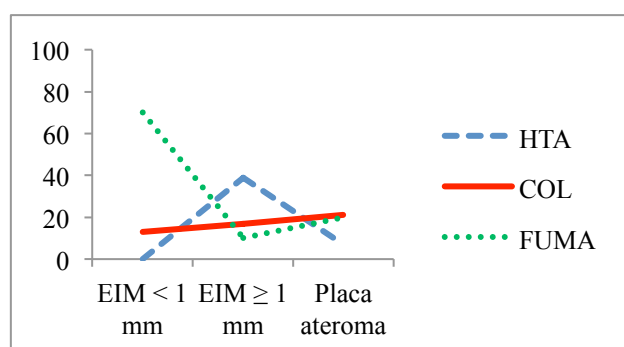


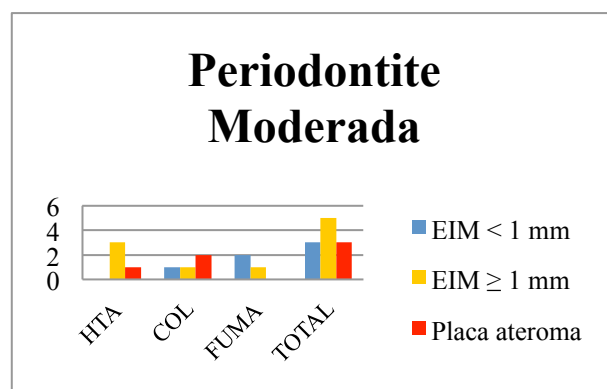
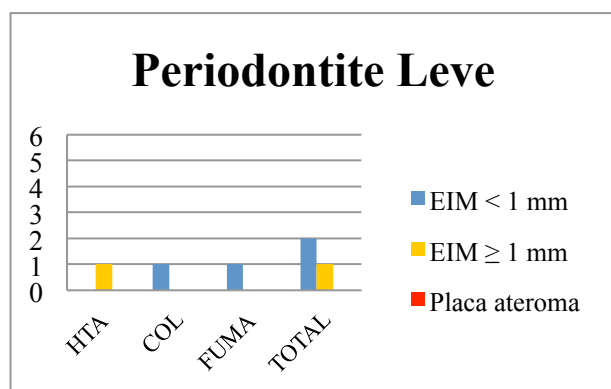
Gráfico 8 – Distribuição da amostra, em percentagem, relativamente às variáveis médicas, por grupos

Analisando a amostra e relacionando as variáveis médicas com os diferentes graus de severidade da periodontite (Gráfico 9), verificou-se que:

- pacientes com periodontite leve apresentam ausência de formação de placa de ateroma. No entanto, uma vez que na amostra em estudo, o número de pacientes com periodontite leve com hipertensão, colesterol ou hábito de fumar é muito reduzido, os resultados para este grau de severidade tornam-se bastantes inconclusivos;

- pacientes com periodontite moderada apresentaram predominantemente EIM ≥ 1 mm, ou seja, presença de aterosclerose mas sem formação de placa de ateroma. Esta tendência manteve-se no subgrupo de pacientes com hipertensão. A percentagem de EIM ≥ 1 mm foi inferior à percentagem de placa de ateroma formada no subgrupo dos pacientes com colesterol e superior no subgrupo de pacientes fumadores;

- pacientes com periodontite severa apresentaram predominantemente formação de placa de ateroma e EIM ≥ 1 mm, mantendo-se esta tendência em todos os subgrupos. A percentagem de placa de ateroma formada foi superior à percentagem de EIM ≥ 1 mm no subgrupo dos pacientes fumadores e inferior no subgrupo de pacientes com hipertensão e colesterol. De salientar que a percentagem de pacientes com periodontite severa com EIM < 1 mm é muito reduzida



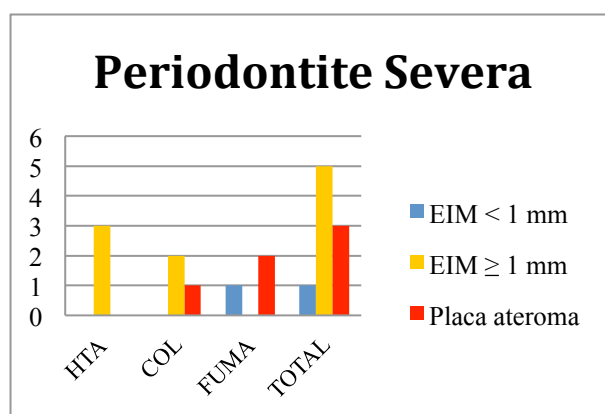


Gráfico 9 – Distribuição de casos relativos às condições médicas observadas, por grupo de estudo e severidade da periodontite

Analisando o gráfico 10 pode verificar-se que no grupo teste, a maioria dos pacientes apresentam periodontite moderada ou severa. Os pacientes com hipertensão apresentam diferentes graus de severidade, mas apenas há incidência desta condição médica no grupo teste (EIM \geq 1 mm e placa de ateroma formada). Não se verifica nenhum paciente fumador com periodontite leve. Os pacientes com colesterol apresentam na sua maioria periodontite severa.

No grupo de pacientes com EIM \geq 1 mm (grupo teste), a maioria dos pacientes apresentam periodontite severa. A forma moderada de periodontite mantém-se como a forma mais frequente nos pacientes fumadores. Os pacientes com hipertensão associam-se de forma significativa à periodontite moderada e severa, em comparação com a periodontite leve, neste grupo de pacientes. A percentagem de pacientes fumadores neste grupo de estudo é muito reduzida.

No grupo de pacientes com placa de ateroma formada (grupo teste), não há pacientes com periodontite leve e as outras formas de periodontite surgem em igual percentagem.

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

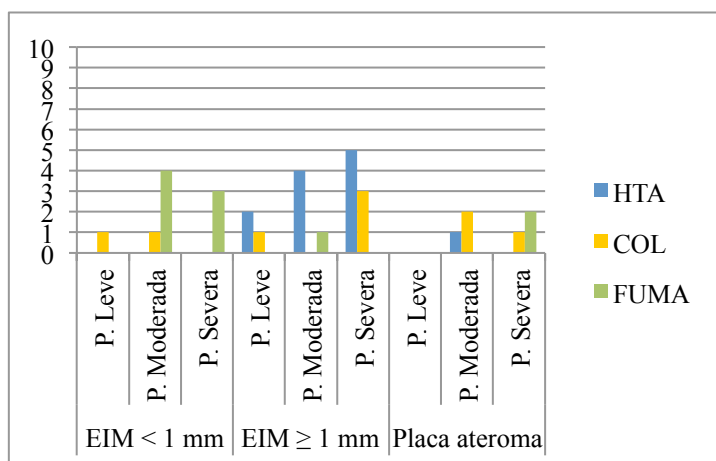


Gráfico 10 – Distribuição da amostra, por grupos, relativamente à severidade da doença periodontal e às diferentes variáveis médicas

As diferenças estatisticamente significativas verificam-se entre os subgrupos de pacientes com hipertensão ($p\text{-value} = 0,004$) e hábito de fumar ($p\text{-value} = 0,007$).

Em análise multivariada, verificou-se que a progressão do EIM está significativamente associado ao aumento da idade dos pacientes, com o incremento na idade (de um ano) a aumentar a probabilidade em cerca de 1,2 vezes de vir a ter um espessamento da IM ≥ 1 mm e de vir a formar placa de ateroma, face à situação de IM < 1 mm (OR=1,17, para ambos os grupos), como podemos ver na tabela 3.

Tabela 6 – Regressão logística para previsão de fatores de risco associados ao espessamento da íntima-média. Variáveis incluídas: género, idade, IP, IH, HTA, colesterol e fumador

	EIM < 1 mm	EIM ≥ 1 mm			Placa		
		<i>p-value</i>	OR	IC 95%	<i>p-value</i>	OR	IC 95%
Idade (anos)	1	0,034	1,17	1,01 – 1,35	0,033	1,17	1,01 – 1,34

Assim, verificou-se que a idade é o único fator de risco estatisticamente significativo associado ao espessamento IM, neste grupo de pacientes.

Fazendo a mesma análise para previsão de fatores de risco associados ao grau de severidade de periodontite, verificou-se que a idade foi o único fator de risco que permaneceu significativamente associado com a periodontite moderada (OR=1,03), como podemos observar na tabela 4.

Tabela 6 – Regressão logística para previsão de fatores de risco associados à doença periodontal. Variáveis incluídas: gênero, idade, IP, IH, HTA, colesterol e fumador

	P. Leve	P. Moderada			P. Severa		
		<i>p-value</i>	OR	IC 95%	<i>p-value</i>	OR	IC 95%
Idade (anos)	1	0,049	1,03	0,95 – 1,12	0,012	1,09	0,98 – 1,22
Gênero masculino	1	---	---	---	0,031	2,11	0,16 – 28,41
IP	1	---	---	---	0,017	1,79	0,07 – 44,86

No que concerne à periodontite severa, foram identificados três fatores de risco: idade, gênero masculino e índice de placa (idade: OR=1,09, calculada para incrementos de um ano; gênero masculino: OR=2,11 e índice de placa: OR=1,79, calculada para incrementos de 1%).

V DISCUSSÃO

A doença periodontal é uma alteração inflamatória destrutiva que afeta os tecidos de suporte dos dentes, levando à formação de bolsas pela perda de inserção. Segundo Offenbacher (1996), é uma doença de carácter multifactorial, envolvendo diversos factores ambientais, factores genéticos, tabaco, diabetes, estatuto sócio-económico e factores do hospedeiro que afectam significativamente a expressão da doença. A susceptibilidade a essas doenças é altamente variável e depende da resposta do hospedeiro aos patógenos periodontais. (Armitage, 2003)

A aterosclerose é também uma doença multifactorial, lenta e progressiva (Hackman et al., 2003) e o desenvolvimento do processo arterosclerótico tem início numa disfunção endotelial resultante de uma série de respostas celulares e moleculares altamente específicas à agressão vascular. (Hackman et al., 2003)

São muitos os factores de risco envolvidos na aterosclerose e que aceleram o processo arterosclerótico, sendo alguns deles factores modificáveis como é o caso da hipertensão arterial (HTA), a dislipidemia, diabetes mellitus, hábitos tabágicos e obesidade, e os factores de risco não modificáveis que são a idade e o género sendo também considerados factores de risco importantes e que devem ser tidos em conta.

No presente estudo tivemos como objectivo principal encontrar uma associação entre espessamento da camada íntima-média da artéria carótida interna e a severidade da doença periodontal.

São poucos os estudos no sentido de provar esta associação, sendo apenas referenciados os estudos de Beck, et al. e Cairo, et al. (Beck et alli., 2001) (Cairo et al., 2008)

Contudo existem já muitos estudos que sustentam a hipótese de uma associação positiva entre doenças da cavidade oral e doenças cerebrovasculares, onde a presença de doença arteroscleróticas é decisiva.

Outro aspecto da doença periodontal a ser considerado é a sua relação com o espessamento da íntima-média (EIM), que pode ser um bom marcador para a evolução

e predição de acidentes vasculares sistémicos futuros.

No presente estudo, com uma amostra constituída por pacientes que realizaram eco-Doppler cervical das artérias carótida interna e/ou comum na unidade de imagiologia do Hospital Privado de Guimarães, sugerimos a existência de uma associação positiva entre doença periodontal e aterosclerose.

Relativamente aos factores de risco que foram avaliados e que se sabe serem comuns às duas doenças em estudo, verificamos que 19% da amostra apresentava hipertensão arterial (HTA); 17% apresentava colesterol em níveis elevados e apenas 19% da amostra em estudo referia ser fumador.

A idade e o género são também factores de risco importantes. Verificamos que o sexo masculino e idade ≥ 50 são um importante factor de risco para ambas as doenças.

Relativamente ao estado periodontal, é notável que se verifica uma associação entre graus de severidade de periodontite com EIM aumentada. Verificamos que pacientes com periodontite leve apresentam ausência de formação de placa de ateroma; pacientes com periodontite moderada apresentam $EIM \geq 1\text{mm}$, indicando assim a presença de aterosclerose mas sem formação de placa de ateroma e que pacientes com periodontite severa apresentam predominantemente formação de placa de ateroma e $EIM \geq 1\text{mm}$. É também importante referir que o número pacientes com periodontite severa e $EIM < 1\text{mm}$ é muito reduzida.

Quanto ao índice de placa, referenciado na literatura com um factor de risco precipitante da doença periodontal, verificamos uma presença de 57,6% para $EIM \geq 1\text{mm}$ e 35,2% para pacientes com placa de ateroma formada. Quanto ao índice de hemorragia 20,6% $EIM \geq 1\text{mm}$ e 14,4% em pacientes com placa de ateroma formado. No entanto, não encontramos uma associação estatisticamente significativa entre o grupo teste e o grupo controlo para estas duas variáveis. Este resultado vai de encontro aos estudos realizados por Kornman *et al.*, e Loe *et al.*, onde a placa bacteriana era necessária para a o início e desenvolvimento da doença periodontal, atuando em conjunto com factores sistémicos e comportamentais do hospedeiro.

Podemos então concluir que o hospedeiro e a sua susceptibilidade são um factor chave na expressão da doença. (Loe *et al.*, 1986; Kornman *et al.*, 1997)

Em resposta aos objectivos deste estudo podemos ver uma tendência para que pacientes que apresentam maior numero de localizações com profundidades de sondagem $\geq 4\text{mm}$ estejam diretamente relacionados com a presença de EIM $\geq 1\text{mm}$ e presença de placa de ateroma.

Quanto à relação entre o grau de aterosclerose e a severidade da doença periodontal podemos afirmar existir uma associação entre periodontite moderada e severa e o aumento da espessura intima-media, mas os resultados obtidos para associação relativamente à periodontite leve são inconclusivos.

VI CONCLUSÃO

Dentro das limitações impostas pelo tipo de estudo efetuado podemos concluir que:

A maioria dos pacientes que apresentam EIM $\geq 1\text{mm}$ e placa de ateroma formada possuem periodontite moderada e severa;

No grupo de pacientes com placa de ateroma formada não encontramos associação com periodontite leve;

Parece existir uma associação entre estas duas patologias, doença periodontal e aterosclerose, indicando que o facto de existir doença periodontal poderá, eventualmente, ser considerado um indicador de risco para desenvolver doença ateroscleróticas e consequentemente eventos cerebrovasculares.

VII CONSIDERAÇÕES FINAIS

Na elaboração deste estudo, conseguimos atingir os nossos objectivos. Foram consideradas algumas variáveis, havendo a necessidade de avaliação de tantas outras

que se sugerem relacionadas, também com estas duas patologias. As variáveis, individualmente, foram estudadas em relação a cada uma das patologias em estudo e posteriormente foram avaliadas em conjunto com as duas patologias referidas. Este estudo em conjunto permitiu avaliar a influência dessas variáveis e uma associação destas duas patologias.

Esta associação em estudo é ainda causa de muitas dúvidas entre os investigadores, de modo que mais estudos sobre os factores de risco comuns a estas duas doenças são necessários para que se possa afirmar, com toda a certeza, que existe uma grande influência da saúde oral nas doenças cardiovasculares.

A necessidade de uma amostra mais abundante e eliminação de factores de confusão permitiria possivelmente obter resultados mais significativos.

Assim podemos afirmar que a cavidade oral não é uma localização á parte do resto do corpo humano. Por ser assim as patologias a ela associadas devem ser consideradas tão importantes como qualquer outra, não podendo ser desvalorizadas.

Anexo 1:



**HOSPITAL PRIVADO
DE GUIMARÃES**

Alameda dos Desportos - Candoso Santiago
4835-235 Guimarães
PORTUGAL
T +351 253 420 300
F +351 253 420 309
Linha Verde 800 220 400
info.hpg@ami.com.pt
www.ami.com.pt

Exmos. Senhores,
Universidade Fernando Pessoa
Praça 9 de Abril, 349
4249 -- 004 Porto

Data: 6 de Fevereiro de 2012

Assunto: Pedido de autorização de recolha de dados

Exmos. Senhores:

Na sequência da V/ carta, cuja cópia anexamos para melhor localização do assunto, vimos informar que se encontra **autorizada** a recolha de dados na nossa instituição, à vossa aluna: **Joana Catarina Oliveira Ascensão**, para realização de trabalho final para conclusão de Mestrado Integrado de Medicina Dentária.

Encontrando-nos ao dispor de V. Exas. para qualquer informação adicional.

Melhores cumprimentos.

Dra. Maria Torres
37769

Maria José Torres
Directora Clínica
Médica de Cirurgia Geral



AMI | Hospital Privado de Guimarães
Serviços Médicos Oficiais da "Guimarães 2012 CEC"

Uma unidade da:
**CASA
DE SAÚDE
DE GUIMARÃES**
Saúde com Responsabilidade

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Anexo 2:

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Joana Ascensão (2011)

Data: ____/____/____		Hora: ____ - ____	
Código do paciente:			
Data de nascimento:		Idade:	Sexo:
Motivo para a realização do exame "ecco - doppler" :			
Quando aconteceu:			
É a primeira vez que está a realizar o EDE:			
Resultado do EDE:			
Espessura da Íntima-Media	< 1mm valor: ____	>1mm valor: ____	Placa de ateroma Morfologia _____ Grau: ____%

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Anexo 3:

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Joana Ascensão (2011)

Data: ____/____/____		Hora: ____ - ____	
Código do paciente:			
Data de Nascimento:		Idade:	Sexo:

1. Apresenta algum tipo de doença grave? ☐ SIM ☐ NÃO
Qual? _____
2. Necessidade de profilaxia EB? ☐ SIM ☐ NÃO
Fez? ☐ SIM ☐ NÃO
3. Toma algum remédio específico? ☐ SIM ☐ NÃO
Especifique? _____
4. Tomou recentemente anti-inflamatórios? ☐ SIM ☐ NÃO
Se sim á quanto tempo deixou de tomar? _____
5. Está grávida? ☐ SIM ☐ NÃO
6. É fumador? ☐ SIM ☐ NÃO
Se sim, quantos cigarros/maços por dia? _____

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Anexo 4:

Associação entre Doença Periodontal e Aterosclerose

Joana Ascensão (2011)

Data: ____/____/____		Hora: ____ - ____	
Código do paciente:			
Data de Nascimento:		Idade:	Sexo:

PERIODONTAL EXAM																	
DENTE	1.7	1.6	1.5	1.4	1.3	1.2	1.1	2.1	2.2	2.3	2.4	2.5	2.6	2.7		‰	
FACE	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	
IP																	
IH																	
PS																	
RG																	
PNIC																	
DENTE	4.7	4.6	4.5	4.4	4.3	4.2	4.1	3.1	3.2	3.3	3.4	3.5	3.6	3.7		‰	
FACE	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	V	P	
IP																	
IH																	
PS																	
RG																	
PNIC																	

PERIODONTAL DIAGNOSIS				
	GENERALIZED	LIGHT	MODERATE	SEVERE
CHRONIC PERIODONTITIS				
	LOCALIZED	LIGHT	MODERATE	SEVERE
	GENERALIZED	LIGHT	MODERATE	SEVERE
AGRESSIVE PERIODONTITIS				
	LOCALIZED	LIGHT	MODERATE	SEVERE

Anexo 5:

DECLARAÇÃO DE CONSENTIMENTO

Considerando a "Declaração de Helsínquia" da Associação Médica Mundial

(Helsínquia 1964; Tóquio 1975; Veneza 1983; Hong Kong 1989; Somerset West 1996 e Edimburgo 2000)

Designação do Estudo (em português):

Eu, abaixo-assinado, (nome completo do participante) _____

_____, compreendi a explicação que me foi fornecida, por escrito e verbalmente, da investigação que se tenciona realizar, para qual é pedida a minha participação. Foi-me dada oportunidade de fazer as perguntas que julguei necessárias, e para todas obtive resposta satisfatória.

Tomei conhecimento de que, de acordo com as recomendações da Declaração de Helsínquia, a informação que me foi prestada versou os objectivos, os métodos, os benefícios previstos, os riscos potenciais e o eventual desconforto. Além disso, foi-me afirmado que tenho o direito de decidir livremente aceitar ou recusar a todo o tempo a minha participação no estudo. Sei que se recusar não haverá qualquer prejuízo na assistência que me é prestada.

Foi-me dado todo o tempo de que necessitei para reflectir sobre esta proposta de participação. Nestas circunstâncias, decido livremente aceitar participar neste projecto de investigação, tal como me foi apresentado pelo investigador(a).

Data: ____ / ____ / 20____

Assinatura do(a) participante:

A Investigadora responsável:

Nome: _____

Assinatura: _____

VIII BIBLIOGRAFIA

AAP. (2005). *Epidemiology of Periodontal Disease*. J Periodontol, 76:1406 – 1419.

American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics 2010

Anjana, R., Suresh, R., (2010). *Periodontal Infection – A risk for coronary artery disease*. Sri Ramachandra Journal of Medicine, Vol. 3, Issue 2.

Armitage, G.C. (1999). *Development of a classification system for periodontal diseases and conditions*. Ann periodontol, 4(1):1-6.

Armitage, G.C. *Research, Science and Therapy Committee of the American Academy of Periodontology. Diagnosis of periodontal diseases*. Journal of Periodontology, v.74, n.8, p.1237-1247, 2003. Erratum in: Journal of Periodontology, v.75, n.5, p.779, 2004.

Bahekar, A.A., *et alli*, (2007). *The prevalence and incidence of coronary heart disease is significantly increase in periodontitis: a meta-analysis*. Am Heart J, 154:830-837.

Beck, J., *et alli*, (1996) *Periodontal disease and cardiovascular disease*, J Periodontol, 67: 1123-1137.

Beck, J.D., *et alli*, (2001). *Relationship of periodontal disease to carotid artery intima-media Wall thickness: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) STUDY*. Arterioscl Thromb Vasc Biol, 21: 1816-1822.

Blum, A., *et alli*, (2007). *Periodontal care may improve endothelial function*, Eur J Intern Med, 18(4):295-298.

Boer, O. J., *et alli*, (2000) *Atherosclerosis, inflammation, and infection*. Journal of Pathology 190, 237–243.

Buhlin, K., *et alli*, (2003). Risk factors for cardiovascular disease in patients with periodontitis. *Eur Heart J*. 24:2099–2107.

Buhlin, K., *et alli*. (2009). *Risk factors for atherosclerosis in cases with severe periodontitis*, J Clin Periodontol, 36(7):541-549.

Cairo, F., *et alli*. (2008). *Severe periodontitis in young adults is associated with sub-clinical atherosclerosis*, J Clin Periodontol, 35(6):465-472.

Carlisle, S. S. & Nahata, M. C. (1999) *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease. *Annals of Pharmacotherapeutics* 33, 615–622.

Chiu, B. (1999). *Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques*, Am Heart J, 138:534-536.

Choi, J.I., *et alli*, (2004). *Identification of T-cell epitopes of Porphyromonas gingivalis heat-shock protein 60 in periodontitis*. Oral Microbiol Immunol 19:1-5.

Coombes, B. K. & Mahony, J. B. (1999) *Chlamydia pneumoniae* infection of human endothelial cells induces proliferation of smooth muscle cells via an endothelial cell-derived soluble factor(s). *Infection and Immunity* 67, 2909–2915.

D’Aiuto, F., *et alli*, (2004) *Periodontitis and systemic inflammation: control of the local infection is associated with a reduction in serum inflammatory markers*. Journal of Dental Research 83, 156–160.

D’Aiuto, F., Parkar, M. & Tonetti, M. S. (2007) *Acute effects of periodontal therapy on biomarkers of vascular health*. Journal of Clinical Periodontology 34, 124–129.

DGS/DSEES Elementos Estatísticos 2011

DeStefano, F., *et alli*, (1993). *Dental disease and risk of coronary heart disease and mortality*, Br Med J, 13:688-691.

Demmer, R. T., Desvarieux, M. (2006). *Periodontal infections and cardiovascular disease: the heart of the matter*, J Am Dent Assoc, 137:14S-20S.

Deshpande, R.G., *et alli*, (1998). *Invasion strategies of the oral pathogen porphyromonas gingivalis: implications for cardiovascular disease*, Invasion Metastasis, 18(2):57-69.

Desvarieux, M., *et alli*, (2003). *Relationship between periodontal disease, tooth loss, and carotid artery plaque: the Oral Infections and Vascular Disease Epidemiology Study (INVEST)*. Stroke 34:2120-2125.

Ellis, R. W. (1997) *Infection and coronary heart disease*. Journal of Medical Microbiology 46, 535–539.

Engelbreton, S. P., *et alli*, (2005) *Radiographic measures of chronic periodontitis and carotid artery plaque*. Stroke 36, 561–566.

França, T.A., França, N.A.A.C, (2001). *Morphological and cytopathological aspects of atherosclerosis lesions in children and adolescents and their atherosclerosis*, Pediatria (Sao Paulo) (1):10-6

Friedewald, V.E., *et alli*, (2009). *The American journal of cardiology and journal of periodontology editor's Consensus: periodontitis and atherosclerotic cardiovascular disease*. Am J Cardiol. 2009 Jul 1;104(1):59-68.

Gottlieb, M., Bonardi, G., Moriguchi, E., (2005). *Physiopathology and inflammatory aspects of atherosclerosis*, Scientia Medica, v. 15, n. 3.

Hackam, G.D., Anand, S.S. (2003). *Emerging risk factors for atherosclerotic vascular disease: a critical review of the evidence*, JAMA, 290:932-940.

Hajishengahis, G., *et alli.*, (2002). *Interactions of oral pathogens with toll-like receptors. Possible role in atherosclerosis*. Ann Periodontol, 7: 72

Haraszthy, V.I., *et alli*, (2000). *Identification of periodontal pathogens in atheromatous plaques*, J Periodontol, 71(10):1554-1560.

Herzberg, M. & Weyer, M. W. (1998) *Dental plaque, platelets and cardiovascular disease*. Annals of Periodontology 3, 151–160.

Humphrey, L.L., *et alli*, (2008) *Periodontal disease and coronary heart disease incidence: A systematic review and meta-analysis*. J Gen Intern Med;23:2079-86.

Jegelevičius, D., Lukoševičius, A. (2002). *Ultrasonic measurements of human carotid artery wall intima-media thickness*, Biomedical Engineering Institute of Kaunas University of Technology,

Joshapura, K.J., *et alli*, (1996). Poor oral health and coronary heart disease, J Dent Res, 75(9):1631-1636.

Joshapura, K.J., *et alli*, (2003). *Periodontal disease, tooth loss, and incidence of ischemic stroke*. Stroke, 34(1):47-52.

Kinane, D.; Berglundh, T.; Lindhe, J. (2003). *Host-parasite interaction in periodontal disease*. In: Lindhe, J.; Lang, N.; Karring, T. Clinical Periodontology and Implant Dentistry. 3^aed. Oxford, Blackwell Munksgaard, 150-178.

Kinane, D.F., Lowe, G.D. (2000). *How periodontal disease may contribute to cardiovascular disease*, Periodontol 2000, 23:121-126.

Kornman, S.K., Page, R.C. (1997). *The pathogenesis of human periodontitis: an introduction*, Periodontology 2000, 14:9-12.

Kuramitsu, H.K., *et alli*, (2001). *Role for periodontal bacteria in cardiovascular disease*, Ann Periodontol, 6(1):41-47.

Lalla, E., *et alli*, (2003). *Oral infection with a periodontal pathogen accelerates early atherosclerosis in apolipoprotein E-null mice*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 23, 1405–1411.

Leahy, A. L., *et alli*, (1988). *Duplex ultrasonography and selection of patients for carotid endarterectomy: plaque morphology or luminal narrowing?* J. Vasc. Surg. 8 558 – 62.

Leinonen, M., Saikku, P., (2000). *Infections and atherosclerosis*, Scand J Cardiovasc Diseases 34:12-20.

Lewis, A., (1994). *Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology*. Circulation Vol 90, No 4.

Lindhe, J., Karring, T., Lang, N.P., *Clinical periodontology and implant dentistry*. 5th edition. Copenhagen: Blackwell Munksgaard; 2010.

Louis, F.R., *et alli*, (2002). *Oral care for patients with cardiovascular disease and stroke*. JADA, Vol. 133

Loe, H., Anerud, A., Boyse, H., Morrison, E. (1986). *Natural history of periodontal disease in man. Rapid, moderate and no loss of attachment in Sri Lankan labourers 14 to 46 years of age*, J Clin Periodontol, 13:431-440.

Lusis, A.J. (2000). *Atherosclerosis*, Nature, 407:233-241.

Mattila KJ, *et alli*, (1989). Association between dental health and acute myocardial infarction. *BMJ*;298:779-81.

Meurman, J.H., *et alli*, (2003). *Dental infections and serum inflammatory markers in patients with and without severe heart disease*. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* ;96:695-700.

Morrison, H.I., *et alli*, (1999). *Periodontal disease and risk of fatal coronary heart and cerebrovascular diseases*. *J Cardiovasc Risk* 6:7-11.

Mustapha, I.Z., *et alli*, (2007). *Markers of systemic bacterial exposure in periodontal disease and cardiovascular disease risk: a systematic review and meta-analysis*, *J Periodontol*, 78(2):2289-2302.

Napoli, C. (1997). Low density lipoprotein oxidation and atherogenesis: from experimental models to clinical studies. *G Ital Cardiol Dec*;27(12):1302-14.

Niedzielska, I., *et alli*, (2008). *The effect of chronic periodontitis on the development of atherosclerosis: review of the literature*, *Med Sci Monit*, 14(7):103-6.

Offenbacher, S., *et alli*, (1993). *Modulation of host PGE2 secretion as a determinante of periodontal disease expression*, *J Periodontol*, 64:432-444.

Oringer, R.J., (2002). *Modulation of the host response in periodontal therapy*, *J Periodontol* 73(4):460-70.

Padilla, C., *et alli*, (2007). *Isolation of periodontal bacteria from blood samples and atheromas in patients with atherosclerosis and periodontitis*. *Rev Méd Chile*; 135: 1118-1124

Page, R.C., (1998) *The pathobiology of periodontal diseases may affect systemic diseases: inversion of a paradigm*. *Ann Periodontol.*, 3 (1): 108-20.

Page, R.C., *et alli*, (1997) *Advances in the pathogenesis of periodontitis: Summary of developments, clinical implications and future directions*. Periodontol (2000);14:216-248.

Papapanou, P.N., *et alli*, (1988). *Periodontal status in relation to age and tooth type. A cross-sectional radiographic study*, J Clin Periodontol, 15:469-478.

Paunio, K., *et alli*, (1993). *Missing teeth and ischemic heart disease in men aged 45-64 years*. Eur Heart J 14(Suppl K):54-56.

Persson, R.E., *et alli*, (2002). *assessment of periodontal conditions and systemic disease in older subjects. II. Focus on cardiovascular diseases*, J Clin Periodontol, 29(9):803-810.

Pussinen, P.J., *et alli*, (2004) *Antibodies to Periodontal Pathogens and Stroke Risk*. Stroke. 35:2020-2023.

Pussinen, P.J., *et alli*, (2005). *Serum antibody levels to Actinobacillus actinomycetemcomitans predict the risk for coronary heart disease*, Arterioscler Thromb Vasc Biol, 25(4):833-838.

Qi, M., Miyakawa, H. & Kuramitsu, H. K. (2003) *Porphyromonas gingivalis induces murine macrophage foam cell formation*. Microbial Pathogenesis 35, 259–267.

Renvert, S. (2003). *Destructive periodontal disease in relation to diabetes mellitus, cardiovascular disease, osteoporosis and respiratory disease*. Oral Health Prev Dentist 1(Suppl 1):341-357.

Ross, R. (1999) *Atherosclerosis – an inflammatory disease*, New England Journal of Medicine 340, 115–126.

Schett, G., *et alli* (1997). *Salivary anti-hsp65 antibodies as a diagnostic marker for*

gingivitis and a possible link to atherosclerosis, Int Arch Allergy Immunol, 114(3):246-250.

Simonka, M., Skaleric, U., Hojs, D. (1988). *Condition of teeth and periodontal tissue in patients who had suffered a heart attack*, Zaboždav Vestn, 43:81-83.

Syrjanen, J. *et alli.*, (1989). *Dental infections in association with cerebral infarction in young and middle-aged men*. J Intern Med. 225(3):179-84.

Srisatjaluk, R, Doyle, R.E., Justus, D.E., (1999). *Outer membrane vesicles of Porphyromonas gingivalis inhibit IFN-g mediated MHC class II expression by human vascular endothelial cells*. Microb Pathol, 1999; 27: 81–91

Terra, L.N., Ehlers, O.R., (1998). *Ácidos graxos ômega 3 e Aterosclerose*. In: Clemente, E., Jeckel-Neto, E.A. *Aspectos Biológicos e Geriátricos do Envelhecimento*. Porto Alegre, EDIPUCRS, 135-147.

Valtonen, V. V., (1991) *Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis*. Annals of Medicine 23, 539–543.

World Health Statistics (2008)

World Health Statistics (2011)

Williams, R., Paquette, D., (2008). *Periodontal disease as a risk for systemic disease*. In: Lindhe, J.; Lang, N.; Karring, T. *Clinical Periodontology and Implant*

Wu, T., *et alli.* (2000). *Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study*. Arch Intern Med, 160:2749-2755

Winkelhoff, A.J., Rams, T.E., Slots, J. (1996). *Systemic antibiotic therapy in periodontics*, Periodontal 2000, 10:45-78.

Xu, H., *et alli.*, (2001). *Toll-like receptor-4 is expressed by macrophages in murine and human lipid rich atheromatous plaques and upregulated by oxidized LDL*. Circulation; 104: 3103